Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

# CYTOGENETISCHER BEFUND BEI 20 KINDERN MIT ALKOHOL–EMBRYOPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hubert Gomer
aus Karlsruhe

1978

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

# CYTOGENETISCHER BEFUND BEI 20 KINDERN MIT ALKOHOL-EMBRYOPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hubert Gomer
aus Karlsruhe

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. H.-E. Hoffmeister |
| 1. Berichterstatter: | Professor Dr. H.A. Hirsch |
| 2. Berichterstatter: | Professor Dr. W. Haberlandt |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523712_0058

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | EINLEITUNG | 1 |
| II. | MATERIAL UND METHODE | 3 |
| | 1. Kollektiv | 3 |
| | 2. Lymphozytenkultur | 3 |
| | 3. Färbung der Präparate | 4 |
| | 4. Mikroskopische Analyse und Mikrofotografie | 5 |
| III. | ERGEBNISSE | 6 |
| | 1. Strukturaberrationen vom Chromosomentyp | 6 |
| | 2. Strukturaberrationen vom Chromatidentyp | 8 |
| | 3. Numerische Aberrationen | 8 |
| IV. | DISKUSSION DER ERGEBNISSE | 9 |
| | 1. Teratogene Wirkung von Äthylalkohol | 9 |
| | 2. Mutagene Wirkung von Äthylalkohol bei Pflanze und Tier | 1o |
| | 3. Mutagene Wirkung von Äthylalkohol beim Menschen | 11 |
| | 4. Häufigkeit von dizentrischen Chromosomen bei normalen Bevölkerungsgruppen | 13 |
| | 5. Einwirkung bekannter klastogener Substanzen auf das genetische Material | 14 |
| | 6. Schädigung der Keimzellen durch Alkohol | 15 |
| | 7. Krankheitsbilder mit vermehrter Umbaustruktur der Chromosomen | 15 |
| | 8. Morphologie und Entstehungstheorie dizentrischer Chromosomen | 16 |
| | 9. Dizentrische Chromosomen als Hinweis auf Schädigung somatischer Zellen? | 18 |

Seite

V. SCHLUSSFOLGERUNG 19

VI. ZUSAMMENFASSUNG 2o

VII. LITERATURVERZEICHNIS 22

VIII. TABELLEN UND ABBILDUNGEN 26

# I. EINLEITUNG

Das embryo-fetale Alkoholsyndrom, auch Alkohol-Embryopathie (AE) genannt, ist ein Krankheitsbild, das trotz eines früheren Hinweises (25) erst im Jahre 1973 durch JONES und SMITH (19,21,22) bekannt gemacht wurde. Diese Krankheit ist die Folge einer irreversiblen Schädigung des ungeborenen Lebens durch Alkoholmißbrauch der Mutter während der Schwangerschaft. Charakteristische Symptome dieses Krankheitsbildes sind: Intrauteriner und postnataler Minderwuchs, Mikrozephalie, statomotorische und geistige Retardierung und kranio-faziale Dysmorphien. Außerdem können weitere Fehlbildungen bestehen.

In neuester Zeit wurde vermehrt über dieses Syndrom berichtet (12, 13, 14, 15, 18, 2o, 24, 26, 29, 31, 33, 39, 4o, 42). Die Pathogenese des Krankheitsbildes ist trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet während der letzten Jahre auch heute noch nicht geklärt. Nach neueren Mitteilungen (3, 1o, 27) erscheint es so zu sein, daß der Alkohol selbst oder eines seiner Stoffwechselprodukte als teratogene Noxe wirkt. Auf eine mögliche mutagene Wirkung von Äthanol auf pflanzliche und tierische Zellen haben bis heute mehrere Autoren hingewiesen (2, 34, 35, 43). Besonders interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Arbeit von OBE und HERHA aus dem Jahre 1975 (3o). Deren cytogenetische Untersuchung von 22 chronischen Alkoholikern erbrachte eine deutliche Erhöhung der Aberrationen vom Chromatiden- und Chromosomentyp gegenüber einer Kontrollgruppe.

Bis heute wurde von zwei Autoren (12, 22) über Chromosomenanalysen bei Kindern mit AE berichtet, die keine Aberratio-

nen erbrachten. Anhand unserer Arbeit wollen wir jedoch zeigen, daß Lymphozyten von Kindern mit Alkohol-Embryopathie eine erhöhte Rate von Chromosomentypaberrationen, nämlich dizentrischen Chromosomen, aufweisen.

## II. MATERIAL UND METHODE

### 1. Untersuchtes Kollektiv

Wir untersuchten 2o Kinder im Alter von 4 Wochen bis 1o Jahren mit klinisch diagnostiziertem embryo-fetalem Alkoholsyndrom aus dem Kollektiv der Universitäts-Kinderklinik Tübingen cytogenetisch (Tabelle 1).

Die Einteilung in Schweregrade I-III wurde ausgehend vom Ausmaß der kranio-fazialen Dysmorphie und der zerebralen Schädigung von der Arbeitsgruppe der Kinderklinik Tübingen vorgenommen. Die meisten der hier aufgeführten Kinder, deren postnatale Entwicklung, und die Alkoholanamnese derer Mütter, wurden bereits beschrieben (3).

### 2. Lymphozytenkultur

Zur cytogenetischen Untersuchung der 2o Fälle - die Blutabnahme dazu erfolgte zwischen Januar und Juli 1976 zukzessive - verwendeten wir die wegen ihrer relativen Problemlosigkeit sehr häufig gebrauchte Methode nach MOORHEAD et al. (28), modifiziert als Mikromethode nach ARAKAKI et al. (1). Im Prinzip werden Lymphozyten des peripheren Blutes durch Phytohämagglutinin (PHA) aktiviert und unter Zugabe von Nährmedium (EBM) zum Wachstum angeregt. Nach Ablauf der Inkubationszeit von 48-5o Stunden - die Kultur weist nun die größtmögliche Metaphasenzahl auf -, wird ein Mitosestop durch Zugabe von Colchizin (o,2 ug/ml) erreicht. Die Aufquellung der Zellen durch

hypotonische KCl-Lösung soll die Chromosomenüberlagerung verhindern. Man fixiert dann die Zellen mit einem Eisessig-Methanol-Gemisch und gibt die Zellsuspension auf Objektträger.
Pro Person werden 3-4 parallele Kulturen angesetzt.

## 3. Färbung der Präparate

In der Regel lassen sich grobe numerische oder strukturelle Aberrationen durch die Orceinfärbung darstellen. Ein Nachteil besteht darin, daß Orcein den Chromosomen einen homogenen violetten Farbton verleiht, der eine Strukturanalyse der Chromosomen nur nach morphologischen Kriterien zuläßt. Allerdings können die Chromosomen 1, 2, 3, 16, 17, 18 und das Y-Chromosom mit dieser konventionellen Färbetechnik sicher erkannt werden.

Erst 1972 wurde ein Verfahren bekannt, durch dessen Anwendung jedes einzelne menschliche Chromosom zu identifizieren ist. Es ist dies die G-Banding-Technik von SEABRIGHT (41). Bei dieser Färbemethode findet man ein ganz bestimmtes und stets gleichbleibendes Bandmuster für jedes Chromosom. Wir konnten jedoch bei dem Versuch, die von uns gefundenen dizentrischen Chromosomen (DC) zu identifizieren, mit dieser Methode aufgrund der relativ geringen Anzahl von DC kein befriedigendes Ergebnis erzielen.

## 4. Mikroskopische Analyse und Mikrofotografie

Von den orcein-gefärbten Präparaten wurden pro Fall mindestens 1oo Metaphasen mit besonderem Augenmerk auf Struktur- und numerische Aberrationen mikroskopisch analysiert. Auffällige Befunde wurden notiert, fotografiert, kontrolliert und von mehreren Personen diskutiert.
In der Regel kommen nur sehr wenige der Mitosen, die sich auf dem gefärbten Präparat mikroskopisch erkennen lassen, für eine mikrofotografische Aufnahme in Frage, da sich viele Mitosezellen wegen Chromosomenüberlagerungen, Artefakten etc. nicht eindeutig identifizieren lassen.
Grundsätzlich wurden von uns pro Fall mindestens zwei Foto-Karyotypen angefertigt, indem wir die fotografierten Chromosomen einer Mitose sorgfältig ausschnitten und sie zu einem geordneten Karyogramm zusammenfügten. So konnten bei unserer Untersuchung Krankheiten, die durch bekannte chromosomale Aberrationen bedingt sind, mit Sicherheit ausgeschlossen werden.
Die Anordnung der Chromosomen im Karyogramm erfolgte nach dem sog. Denver-Schema (Abb.1), d.h. nach ihrer Größe und der Lage des Centromers.

Ein Chromatiden- bzw. Isochromatidenbruch wurde als solcher notiert, wenn der Abstand beider Fragmente größer war als die Breite der Chromatide. Bei kleinerem Abstand registrierten wir diese Konstellation als Chromatiden- bzw. Isochromatidengap (6).

## III. ERGEBNISSE

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse unserer cytogenetischen Untersuchung.

### 1. Strukturaberrationen vom Chromosomentyp

In 11 der untersuchten 2o Fällen wurden insgesamt 35 dizentrische Chromosomen (DC) gefunden (Abb.2). Bei 4 Kindern wurde eine die Norm weit übersteigende Anzahl von DC gefunden, einmal 6 und dreimal 7 DC pro untersuchte Zellzahl. Drei dieser Fälle zeigten in jeweils einer Mitose gleich 2 DC (Fälle 17-76, 23-76 und 63-76).

Je nach Morphologie der DC bei der lichtmikroskopischen Betrachtung unterschieden wir 2 Typen:

Typ I : Fusion an anderer Stelle als am Telomer
Typ II : Fusion am Telomer

Typ I ist der bekanntere Typ von DC. Er wird oft beobachtet bei klastogener Einwirkung von z.B. ionisierender Strahlung. Dabei kommt es zu einer Deformierung meistens eines einzigen Chromosoms, sodaß ein DC entsteht. Es kommt hierbei häufig - muß aber nicht zwangsläufig - zur Entstehung von Fragmenten.

Typ II unterscheidet sich im Entstehungsmechanismus entscheidend von Typ I. Ersterer entsteht im Gegensatz zu Typ I immer aus zwei verschiedenen Chromosomen, durch Fusion der Telomere.
1975 beschrieben HAYASHI und SCHMID in ihrem Befund bei Patienten mit Louis-Bar-Syndrom dizentrische Chromosomen von diesem Typ (16). Auch kürzlich wurde erneut über sehr ähnliche Befunde berichtet (11).

In unserer Untersuchung meinen wir außer End-zu-End-Fusionen auch bei vielen DC Seit-zu-Seit-Fusionen der Telomere lichtmikroskopisch beobachten zu können. Letztere würden als Typ IIb, erstere als Typ IIa einzuordnen sein. Über den Typ IIb wurde bis heute noch nicht berichtet.

Da wir das DC unabhängig von seinem Entstehungsmechanismus als 1 Chromosom zählten, ist folgerichtig die normale Chromosomenzahl einer Zelle mit einem DC vom Typ I: 46, vom Typ II: 45.

Abb. 3 zeigt dizentrische Chromosomen vom Typ IIa und IIb.

Insgesamt zählten wir 13 DC vom Typ IIa und 19 DC vom Typ IIb (Tab.3). Außer 2 Mitosen mit je einem DC vom Typ I haben alle anderen Mitosen mit DC eine Chromosomenzahl von 45 Chromosomen, oder weniger d.h. letztere DC sind durch zwei Chromosomen entstanden.

Als weitere Chromosomentyp-Aberrationen fanden wir bei einem Kind (Fall 64-76) in einer Metaphase ohne DC gleichzeitig zwei azentrische Fragmente.

Andere Aberrationen vom Chromosomentyp wurden nicht beobachtet.

2. Strukturaberrationen vom Chromatidentyp

Bei 15 von den insgesamt 2o untersuchten Kindern fand man Gaps. Hiervon zählte man bei 3 Kindern jeweils 4 Gaps. Einer dieser 3 Fälle war ein Isochromatidengap. 5 Fälle zeigten je 2 Gaps. Je 1 Gap konnte bei 7 Fällen verzeichnet werden.

Chromosomen- bzw. Isochromosomenbrüche wurden seltener gefunden. 1o der insgesamt 2o untersuchten Fälle zeigten diesen Aberrationstyp. Unter diesen 1o Fällen befand sich ein Fall mit insgesamt 3 Brüchen, zwei davon wurden in ein und derselben Mitose gefunden. Bei 5 Kindern wurden je 2 Brüche festgestellt. Einer davon war ein Isochromatidenbruch. Bei den restlichen 4 Kindern wurde je 1 Bruch gefunden.

Zwei Fälle aus dem gesamten Kollektiv zeigten je ein Chromatidenfragment. In einem davon kann eine Deletion angenommen werden.

Weitere Aberrationen vom Chromatidentyp wurden nicht beobachtet.

3. Numerische Aberrationen

Numerische Aberrationen wurden, abgesehen von den Metaphasen mit DC vom Typ II, die einen Chromosomensatz von 45 Chromosomen aufwiesen, nicht gefunden.

## IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 1. Teratogene Wirkung von Äthylalkohol

In den letzten 2o Jahren wurden vereinzelt Tierexperimente zur teratogenen Wirkung von Äthanol vorgenommen. So haben PAPARA-NICHOLSEN und TELFORD (32) nach Verabreichung von Äthanol an trächtige Meerschweinchen neugeborene Tiere mit erniedrigtem Geburtsgewicht, zentralnervösen Störungen und Blindheit gesehen. SANDOR (36, 37, 38) zeigte nach Experimenten mit alkoholisierten trächtigen Ratten eine erhöhte perinatale Mortalität, vermindertes Geburtsgewicht und Mißbildungen der Nachkommenschaft. Nach Applikation von Alkohol unter die Eierschale, fand er bei Hühnerembryonen reduziertes Wachstum und Hirnentwicklungsstörungen. KRONICK (23) zeigte in seinen Versuchen mit Mäusen, daß nach intraperitonealer Äthanolinjektion am 8., 9. oder 1o. Schwangerschaftstag eine signifikante Erhöhung der Mißbildungsrate zu beobachten war. Außerdem machte er auf eine deutlich erhöhte Absterberate der Feten in der Frühschwangerschaft aufmerksam. CHERNOFF (1o) gelang es vor kurzem bei Mäusen ein der menschlichen Alkohol-Embryopathie sehr ähnliches Bild zu entwickeln. Nach oraler Verabreichung ständig steigender Dosen von Äthylalkohol wurden Blutalkoholspiegel erzielt, die auch beim menschlichen Alkoholismus gefunden werden. Trotz optimaler Ernährung der Tiere nahm die Anzahl der intrauterin abgestorbenen und resorbierten Früchte mit steigender Alkoholkonzentration im Blut zu und das Gewicht der Embryonen ab. Dysplasien des Skeletts sowie Fehlbildungen an Gehirn, Auge, Herz und Bauchwand konnten beobachtet werden. Durch diese hervorragenden Experimente konnten auch wichtige Fragen zur

Pathogenese der Alkohol-Embryopathie einer Beantwortung näher gebracht werden: Bei den Mutter-Tieren seiner Versuche trat selbst nach 6monatiger Alkoholapplikation kein Leberschaden auf, was eine oft diskutierte Leberkomponente in der Pathogenese des embryo-fetalen Alkoholsyndroms ausschließt. Da man bei diesen Versuchen auch auf einen guten Ernährungszustand der trächtigen Tiere achtete, fällt eine alimentäre Komponente ebenfalls weg. Damit rückte die teratogene Wirkung des Äthylalkohols selbst oder eines seiner Stoffwechselprodukte in der Pathogenese der Alkohol-Embryopathie ganz in den Vordergrund.

## 2. Mutagene Wirkung von Äthylalkohol bei Pflanze und Tier

Darüber, daß Äthanol wahrscheinlich auch eine mutagene Wirkung entfalten kann, ist in den letzten Jahren nur sporadisch berichtet worden.
OBE und HERHA zitierten A. BLUHM, die schon 193o nach in vivo Experimenten mit Mäusen eine mögliche Mutagenität von Äthanol postulierte (3o). RIEGER et al. (34, 35) zeigten, daß Äthanol bei Vicia faba die gleichen Chromosomentypaberrationen hervorrufen kann, wie echte Mutagene. Dominant letale Mutationen bei männlichen Mäusen durch Äthanol wurde von BADR und BADR 1975 (2) beschrieben. ZOLT et al. (43) berichteten 1977, daß Äthanol unter bestimmten Bedingungen bei Aspergillus nidulans Chromosomenschäden und Mißverteilungen (Crossing over, non disjunction und Mutationen) hervorrief.

## 3. Mutagene Wirkung von Äthylalkohol beim Menschen

Das Problem einer mutagenen Wirkung von Äthanol beim Menschen wird schon längere Zeit diskutiert.
BREGMANN (7) fand 1971 einen deutlichen Anstieg von Chromatidentypaberrationen, nachdem er menschliche Lymphozyten über 4-48h einer 1,2%igen Äthanollösung aussetzte. Nach 48stündiger Exposition wurde sogar eine Chromatidentranslokation beobachtet.

In vitro Untersuchungen von Lymphozytenkulturen 22 chronischer Alkoholiker durch OBE und HERHA 1975 (3o) zeigten eine deutliche Erhöhung der Aberrationsraten vom Chromatiden- und Chromosomentyp gegenüber einer Kontrollgruppe von 18 Patienten. Hierbei fand man bei Alkoholikern und Kontrollen gleiche Häufigkeiten von Chromatidenbrüchen. Die Gap-Rate jedoch lag bei den Alkoholikern deutlich höher als bei der Kontrollgruppe, nämlich bei 4,5-17%.
Bei der Alkoholikergruppe fand man insgesamt 9 dizentrische Chromosomen (DC) gegenüber 2 DC bei der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer DC-Rate von o-1,2% bei den Alkoholikern und O-0,5% bei der Kontrollgruppe. Außerdem wurden insgesamt 6 Ringchromosomen gefunden.

Bemerkenswert ist, daß alle DC, sowie 5 der 6 Ringchromosomen, mit azentrischen Fragmenten vergesellschaftet waren. Bei Voraussetzung einer klastogenen Einwirkung auf die Chromosomen vermuten die Autoren, daß es sich hierbei um die jeweils erste Mitose nach Induktion der Chromosomentypaberration handelt.

Da das ungeborene Leben im Mutterleib bei Alkoholmißbrauch der Mutter über die Plazenta ständig z.T. sehr

hohen Alkoholkonzentrationen ausgesetzt ist, kann man den Embryo bzw. Feten mit einem chronischen Alkoholiker vergleichen. Die cytogenetischen Befunde beider Gruppen müßten folglich ähnlich sein.

Uns sind bis heute nur 2 Arbeiten bekannt, die über cytogenetische Befunde bei Kindern mit embryo-fetalem Alkoholsyndrom berichten. JONES et al. (22) berichten kurz in ihrer Fallbeschreibung, daß die Chromosomenanalyse bei 2 von insgesamt 8 vorgestellten Kindern normal war. Auch FERRIER et al. (12) erwähnten ebenso kurz, daß bei einem von ihnen beobachteten Fall von Alkohol-Embryopathie der Chromosomensatz normal, nämlich 46,XX war.
In keiner dieser beiden Arbeiten wurde angegeben, nach welcher Methode die Analyse durchgeführt wurde bzw. wieviel Metaphasen pro Fall analysiert wurden, obgleich diese Angaben zur Beurteilung z.B. chromosomaler Fragilität entscheidend sind.

Unsere Untersuchung zeigt bei 15 von 2o Kindern Gaps, was einer Häufigkeit von 0-3,9% entspricht. BLOOM (6) gibt an, die Rate der Gaps als spontane Aberrationen liege bei 2-4%, je nach Untersucher und Labor. Somit lägen wir mit 3,9% noch im Bereich der beobachteten normalen Häufigkeit von Gaps. Allerdings möchten wir betonen, daß die Unterscheidung von Gap und Break bei auch noch so exakter Analyse sehr subjektiv bleibt, die Rate dieser Aberrationen also sehr stark vom jeweiligen Untersucher abhängt.

Während OBE und HERHA bei 7 der 22 untersuchten chronischen Alkoholikern DC fanden, konnten wir bei insgesamt 11 der 2o Alkohol-Kinder solche Chromosomen ausmachen. Vier der von uns untersuchten Fälle zeigten eine außerordentlich hohe Rate von DC. Bei 3 dieser Kinder wurden sogar in

einer Mitose gleich 2 DC gefunden. Die Aberrations-Rate der DC bei den Alkohol-Kindern liegt bei 0-6,8%.
Es ist von größter Wichtigkeit, festzustellen, daß wir im Gegensatz zu OBE et al. in keiner Mitose mit DC auch nur ein azentrisches Fragment fanden. Dieser Befund spricht gegen eine klastogene Wirkung von Äthanol, die man zunächst beim Studium der Arbeit von OBE et al. annehmen mußte.

Im weiteren Verlauf unserer Ausführungen werden wir noch eingehend unsere Vorstellung zum Entstehungsmechanismus der von uns gefundenen DC darlegen.

## 4. Häufigkeit dizentrischer Chromosomen bei normalen Bevölkerungsgruppen

Aus den Angaben von BOCHKOV (8) kann man bei normalen Bevölkerungsgruppen eine Rate der DC unter 0,05% errechnen. BLOOM et al. (4, 5) geben in ihren Untersuchungen an Überlebenden der Atombombenkatastrophen von Hiroshima und Nagasaki und entsprechenden Kontrollgruppen eine Häufigkeit der DC bei der normalen japanischen Bevölkerung von 0,006% an.
Nach diesen Angaben ist unser Befund mit 0-6,8% deutlich pathologisch.

## 5. Einwirkung bekannter klastogener Substanzen auf das genetische Material

Grundsätzlich ist immer zu bedenken, ob die von uns beobachtete hohe Rate von DC nicht etwa doch durch Klastogene, wie z.B. ionisierende Strahlung, Viren oder Medikamente (Zytostatika) verursacht ist. Ob ein Kind aus dem Kollektiv der Kinderklinik Tübingen, das von uns cytogenetisch untersucht wurde, vor der Blutabnahme exzessiven Röntgenstrahlen ausgesetzt war, ist aus den Unterlagen der Kinderklinik nicht eindeutig eruierbar. Auch wäre zu denken an eine vor der Blutabnahme stattgehabte Virusinfektion mit nachfolgender Veränderung des genetischen Materials.

Ebenso könnte eine vorausgegangene Therapie mit mutagen wirkenden Medikamenten in Erwägung gezogen werden. Nur letzteres konnte anhand der klinischen Unterlagen ausgeschlossen werden. Trotz dieser Unsicherheit möchten wir behaupten, daß eine klastogene Ursache für unseren cytogenetischen Befund in den allermeisten Fällen nicht in Frage kommt:
In allen Metaphasen der Kinder mit erhöhter Rate von DC, bis auf 2 Ausnahmen, wurden pro Mitose nämlich 45 oder weniger Chromosomen gezählt. Diese Tatsache, der morphologische Befund und das Fehlen von azentrischen Fragmenten unterstützen unsere Annahme, daß sich alle gefundenen dizentrische Chromosomen, bis auf zwei, aus je 2 Chromosomen zusammensetzen. Wir vermuten, daß die Verbindung durch Telomer-Fusion (ohne Verlust von genetischem Material) zustande kam. (Mit Telomere werden die lichtmikroskopischen Enden eines Chromosoms bezeichnet.)

Lediglich 2 DC sind vom Typ I und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit aus einem Chromosom entstanden. Als Ursache nur dieser 2 DC ist die Einwirkung von Klastogenen diskutabel.

## 6. Schädigung der Keimzellen durch Alkohol

Daß die Alkohol-Embryopathie die Folge einer chromosomalen Aberration innerhalb der Keimzellen ist, erscheint uns höchst unwahrscheinlich. Bis heute wurde uns kein Fall bekannt, wo ein auffälliges Kind beschrieben wird, dessen Vater alleine (nicht die Mutter!) alkoholabhängig ist. Eine durchaus diskutable mutagene Wirkung des Alkohols auf die Keimzellen des Menschen führt wahrscheinlich dazu, daß die Spermien bzw. Eizellen - allerdings nur nach schweren Exzessen - derart geschädigt werden, daß der Befruchtungsvorgang unmöglich wird. Sollte es gelegentlich doch dazu kommen, dann ist die Zygote nicht lebensfähig, und es kommt zum intrauterinen Fruchttod und Abort (17).

So sind mit hoher Wahrscheinlichkeit die von uns beobachteten chromosomalen Aberrationen (DC) erst sekundär in der Embryonal- und/oder Fetalperiode in somatischen Zellen induziert worden, durch Äthylalkohol.

## 7. Krankheitsbilder mit vermehrter Umbaustruktur der Chromosomen

Im Hinblick auf unsere Ergebnisse sollte die klinische Diagnose der cytogenetisch auffälligen Kinder nochmals streng überprüft werden, da eine Kombination von AE mit einer anderen Erkrankung, die mit chromosomalen Verände-

rungen einhergeht (in diesem Falle mit DC), oder ein ganz anderes Syndrom cytogenetisch nicht ausgeschlossen werden kann.

Es sind 4 Krankheitsbilder bekannt, die mit vermehrter Chromosomenbrüchigkeit und Umbaustruktur der Chromosomen einhergehen:

Fanconi-Anämie, Bloom-Syndrom, Xeroderma pigmentosa und Ataxia teleangiectasia.

Allen Krankheitsbildern ist außer den chromosomalen Veränderungen Minderwuchs und die Tendenz zur Leukämie gemeinsam.

## 8. Morphologie und Entstehungstheorie dizentrischer Chromosomen

In diesem Zusammenhang ist es sehr interessant, auf die Morphologie der von uns gefundenen dizentrischen Chromosomen zurückzukommen.
Wie schon eingangs erwähnt, fanden HAYASHI und SCHMID 1975 (16) bei der Ataxia teleangiectasia erstmals dizentrische Chromosomen, entstanden aus 2 Chromosomen durch End-zu-End-Fusion der Telomere, ohne Verlust von genetischem Material. Man konnte dies anhand der Banding-Technik eindeutig nachweisen. Dieses Krankheitsbild wird autosomal rezessiv vererbt und geht mit Ataxie, Teleangiektasien im Gesichtsbereich und einem Mangel der zellulären Immunität einher.
Kürzlich berichteten DUTRILLAUX et al. (11) über Telomerfusionen und chromosomale Kettenbildungen in somatischen Zellen beim Thibièrge-Weissenbach-Syndrom (Sklerodermie

mit Kalzinose). Die Autoren fanden bei ihren Untersuchungen keine Fragmente, ja, sie konnten durch die Banding-Technik eindeutig zeigen, daß es sich bei ihren Befunden um Telomer-Fusionen handelt, ebenfalls ohne Verlust von genetischem Material. CAVALIER-SMITH (9) hat sich in seiner Arbeit, die 1974 erschien, mit dem Problem der Replikation von Chromosomenenden befaßt und folgende Theorie entwickelt, die in der Erklärung obengenannter Befunde weiterführen kann: Telomere bestehen aus einem kurzen DNS-Segment, welches eine sog. palindrome, d.h. komplementäre Basensequenz besitzt, die allen Chromosomen gemeinsam ist. In einer entsprechenden Zellphase können sich auf diese Weise die Telomere mit sich selbst oder anderen paaren.

Unter dieser Voraussetzung vermuten DUTRILLAUX et al., daß die beobachteten, nicht physiologischen Kettenchromosomen auf folgende Weise zustande kommen könnten:
Eine physiologische Assoziation der Telomere, die sich normalerweise zu Beginn der $G_1$-Phase durch Einwirkung von spezifischen Enzymen (Ligasen) ereignet, kann nicht, wie es unter normalen Verhältnissen geschieht, wieder aufgehoben werden. Sie wird zur regelrechten Kondensation, weil entweder eine molekulare Veränderung der Telomere stattgefunden hat, oder aber ein Defekt der Enzyme besteht, die für die Spaltung der Assoziation verantwortlich sind. Diese ebenfalls spezifischen Enzyme sind vom Typ der Endonucleasen.
Interessant ist nun, daß auch bei diesem von DUTRILLAUX et al. beschriebenen Fall eines Thibièrge-Weissenbach-Syndroms ein Immundefekt besteht; es wurden Antikörper gegen Nukleoproteine nachgewiesen.

Die Theorie von CAVALIER-SMITH und DUTRILLAUX et al., sowie die Befunde des letzteren könnten auch den Entstehungsmechanismus der von uns beobachteten DC vom Typ IIa erklären:
Durch einen Defekt der Endonuklease, die nach erfolgter Assoziation aller Chromosomen für die Spaltung eben der beiden Chromosomen, die später als dizentrisches Chromosom imponieren, verantwortlich ist, käme es dann zum Fortbestehen dieser Verbindung in Form der Kondensation. Die Seit-zu-Seit-Verbindung der DC vom Typ IIb käme dann ebenso entweder durch eine Veränderung der Telomere und/oder den Enzymdefekt einer Ligase bzw. Endonuklease zustande.

So darf man vermuten, daß z.B. ein Enzymdefekt im komplizierten Räderwerk biochemischer Funktionen, speziell hier im Nukleinsäurestoffwechsel, die Ursache für unsere beschriebenen Chromosomentypaberrationen darstellen könnten. Man kann sich dann unschwer vorstellen, daß damit auch ein Defekt eines bestimmten Zellsystems verbunden sein könnte.

## 9. Dizentrische Chromosomen als Hinweis auf Schädigung somatischer Zellen.

Durch die Ergebnisse von HAYASHI et al. und DUTRILLAUX et al. bestärkt, möchten wir die Vermutung aussprechen, daß möglicherweise die DC vom Typ II bei den Kindern mit Alkohol-Embryopathie einen Defekt eines bestimmten Zellsystems somatischer Zellen signalisieren.

## V. SCHLUSSFOLGERUNG

11 der 2o von uns unter der Diagnose embryo-fetales Alkoholsyndrom zytogenetisch untersuchten Kinder zeigen einen pathologischen Chromosomenbefund. Neben einer weitgehend als gesichert geltenden teratogenen Wirkung des Äthylalkohols vermuten wir bei der Alkohol-Embryopathie eine mutagene Wirkung auf somatische Zellen.
Das "Mutagen Äthanol" wäre dann die Ursache für Enzymdefekte im Nukleinsäurestoffwechsel, eventuell kombiniert mit Veränderungen der biochemischen Strukturen der Telomere bestimmter Chromosomen.
Dadurch bedingte Fehlinformationen bzw. Fehler im Ablauf biochemischer Funktionen würden konsequenterweise dann zu den beobachteten Chromosomentypaberrationen (Dizentrische Chromosomen) führen. Letztere könnten die für uns sichtbaren Zeichen der Schädigung eines somatischen Zellsystems oder eines Teils dessen darstellen.

Bekannte Krankheitsbilder mit erhöhten Raten chromosomaler Aberrationen (Umbaustruktur, Brüchigkeit), denen allen gemeinsam ein Defekt im Immunsystem ist, zeigen einen dem unsrigen sehr ähnlichen cytogenetischen Befund. Es liegt daher nahe, auch bei der Alkohol-Embryopathie an einen Immundefekt zu denken, der bis heute noch unentdeckt blieb.
Klinische sowie laborchemische Explorationen in dieser Richtung wären im Interesse einer weiteren Aufhellung der Pathogenese bzw. des Krankheitsbildes Alkohol-Embryopathie dringend angezeigt.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Pathogenese der Alkohol-Embryopathie ist auch heute noch nicht vollständig geklärt. Höchstwahrscheinlich wirkt der Alkohol selbst oder eines seiner Stoffwechselprodukte bei Mißbrauch während der Schwangerschaft teratogen.
Auf eine mögliche mutagene Wirkung von Äthanol beim Menschen haben u.a. OBE und HERHA durch ihre cytogenetischen Untersuchungen von chronischen Alkoholikern hingewiesen.

Unsere cytogenetischen Untersuchungen von 2o Kindern mit embryo-fetalem Alkoholsyndrom ergab einen deutlich pathologischen Befund: In 11 Fällen wurde eine massive Erhöhung der Rate von sog. dizentrischen Chromosomen (DC) gefunden.
Im Gegensatz zur Untersuchung von OBE und HERHA konnten wir in keinem Fall mit beobachteten DC sog. azentrische Fragmente ausmachen. Diese Tatsache, die Chromosomenzahl der pathologischen Mitosen, die bis auf zwei Ausnahmen 45 oder weniger war, und die Morphologie der gefundenen DC sprechen gegen eine klastogene Genese der DC. Vielmehr wird dadurch ein Entstehungsmechanismus im Sinne einer End-zu-End-Fusion (DC vom Typ IIa), wie bei HAYASHI et al. bzw. DUTRILLAUX et al. beschrieben, bzw. Seit-zu-Seit-Fusion (DC vom Typ IIb) ohne Verlust von genetischem Material immer wahrscheinlicher.
Mit Hilfe der Theorie von CAVALIER-SMITH, die als wesentliches Merkmal eine palindrome Basensequenz an den Telomeren postuliert, könnte der molekulare Mechanismus als Voraussetzung für die Entstehung von Telomer-Fusionen

erklärt werden. Das pathologische Bestehenbleiben der Verbindung einzelner oder aller Chromosomen würde dann durch den Defekt eines oder mehrerer spezifischer Enzyme und/oder molekulare Veränderungen an den Telomeren verursacht werden. Die Ursache des Enzymdefekts oder der Telomerveränderung könnte der Äthylalkohol als Mutagen sein.
Wir nehmen daher an, daß die beobachteten DC erst sekundär, also in der Embryonal- bzw. Fetalperiode induziert wurden.
Diese DC würden in logischer Konsequenz das pathogene Substrat für den Defekt eines somatischen Zellsystems oder eines Teils desselben darstellen. Vergleiche mit bekannten Krankheitsbildern, die ebenfalls eine erhöhte Rate von chromosomalen Umbaustrukturen und Brüchigkeit aufweisen (Fanconi-Anämie, Bloom's-Syndrom, Louis-Bar-Syndrom und Xerodermia pigmentosa), führen zu der Annahme, daß es sich dabei vielleicht um das Immunsystem bzw. einen Teil dessen handeln könnte.
Weitere Kontrollen unserer Befunde, insbesondere mit Hilfe der Banding-Technik, sowie eingehende klinische Untersuchungen und Beobachtungen der Kinder mit Alkohol-Embryopathie über größere Zeiträume hinweg, werden unter diesen Aspekten von größtem Interesse sein.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS


1. ARAKAKI, D.T. and SPARKES, R.S.: Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood
   Cytogenetics (Basel) 2, 57-6o (1963)
2. BADR, F.M. and BADR, R.S.: Induction of dominant tethal mutation in male mice by ethyl alcohol
   Nature (London) 253, 134-136 (1975)
3. BIERICH, J.R., MAJEWSKI,F., MICHAELIS, R. und TILLNER, I.: Über das embryo-fetale Alkoholsyndrom
   Europ.J.Pediat. 121, 155-177 (1976)
4. BLOOM, A.D., NERIISHI, S., KAMADA, N., ISEKI, T. and KEEHN, R.J.: Cytogenetic investigation of survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki
   Lancet 2, 672-674 (1966)
5. BLOOM, A.D., NERIISHI, S., AWA, A.A., HONDA, T. and ARCHER, P.G.: Chromosome aberrations in leucocytes of older survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki
   Lancet 2, 8o2-8o5 (1967)
6. BLOOM, A.D.: Induced chromosomal aberrations in man
   Advances in human genetics 3, 99-172 (1972)
7. BREGMANN, A.A.: Cytogenetic effects of ethanol in human leucocyte cultures
   EMS Newsletter 4, 35-36 (1971)
8. BOCHKOV, N.P.: Spontaneous chromosome aberrations in human somatic cells
   Hum.Genet. 16, 159-164 (1972)
9. CAVALIER-SMITH, T.: Palindromic base sequences and replication of eukaryote chromosome ends
   Nature (London) 25o, 467-47o (1974)
1o. CHERNOFF, G.F.: A mouse model of the fetal alcohol syndrome
   Teratology 11;14A (1975)
11. DUTRILLAUX, B., AURIAS, A., COUTRIER, J., CROQUETTE, M.F. and VIEGAS-PEQUIGNOT, E.: Multiple telomeric fusions and chain configurations in human somatic chromosomes
   Chromosomes today 6, 37-44 (1977)
12. FERRIER, P.E., NICOD, I. and FERRIER, S.: Fetal alcohol syndrome
   Lancet 2, 1469 (1973)

13. GREEN, H.G.: Infants of alcoholic mothers
Am. J. Obstet. Gynecol. 118, 713-716 (1974)

14. HALL, B.D. and ORENSTEIN, W.A.: Noonan's phenotype in an offspring of an alcoholic mother
Lancet 1, 680-681 (1974)

15. HANSON, J.W., JONES, K.L. and SMITH, D.W.: Fetal alcohol syndrome, Experience with 41 patients
J. Amer. med. Ass. 14, 1458-1460 (1976)

16. HAYASHI, K. and SCHMID, W.: Tandem duplication q14 and dicentric formation by end-to-end chromosome fusions in Ataxia teleangiectasia
Hum. Genet. 30, 135-141 (1975)

17. HINCKERS, H.J.: Alkohol und Schwangerschaft
Fortschr. Med. 31, 1771-1782 (1976)

18. IJAIYA, K., SCHWENK, A. und GLADTKE, E.: Fetales Alkoholsyndrom
Dtsch. med. Wschr. 101, 1563-1568 (1976)

19. JONES, K.L. and SMITH, D.W.: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy
Lancet 2, 999 (1973)

20. JONES, K.L. and SMITH, D.W.: The fetal alcohol syndrome
Teratology 12, 1 (1975)

21. JONES, K.L., SMITH, D.W., STREISSGUTH, N.C. and MYRIANTHONLOS, N.C.: Outcome in offspring of chronic alcoholic women
Lancet 1, 1076-1078 (1974)

22. JONES, K.L., SMITH, D.W., ULLELAND, CH.N. and STREISSGUTH, N.C.: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers
Lancet 1, 1267-1271 (1973)

23. KRONICK, J.B.: Teratogenic effects of ethyl alcohol administered to pregnant mice
Am. J. Obstet. Gynecol. 124, Nr. 7 676-680 (1976)

24. LEIBER, B. und OLBRICH, G.: Embryopathisches Alkoholsyndrom (Embryopathia alcoholica)
Mschr. Kinderheilk. 124, 36-43 (1976)

25. LEMOINE, P., HARROUSSEAU, H., BORTEGRU, J.P. MENUET, J.-C.: Les enfants de parents alcoholiques : Anomalies observées, à propos de 127 cas
Arch. franc. Pédiat. 25, 831 (1968)

26. LÖSER, H., MAJEWSKI, F., APITZ, J. und BIERICH,J.R.: Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei embryo-fetalem Alkoholsyndrom
Klin. Paediat. 188, 233-240 (1976)

27. MAJEWSKI, F., BIERICH, J.R., LÖSER, H., MICHAELIS,R., LEIBER, B. und BETTECKEN, F.: Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie
München. med. Wschr. 118, 1635-1642 (1976)

28. MOORHEAD, P.S., NOVELL, P.C., MELLMANN, M.J., BATTIPS, D.M. and HUNGERFORD, D.A.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood
Exp. Cell. Res. 2o, 613-62o (196o)

29. MULVIHILL, J.J. and YEAGER, A.M.: Fetal alcohol syndrom
Teratology 13, 151-153 (1976)

3o. OBE, G. and HERHA, J.: Chromosomal damage in chronic alcohol users
Hum. Genet. 31, 161-175 (1976)

31. PACHE, H.D.: Editorial zum Thema Alkohol-Embryopathie
Münch. med. Wschr. 118, (1976)

32. PAPARA-NICHOLSON, D. and TELFORD, J.R.: Effects of alcohol on reproduction and fetal development in guinea pig
Anat. Rec. 127, 438 (1957)

33. REINHOLD, L., HÜTTEROTH, H. und SCHULTE-WISSERMANN,H.: Das fetale Alkoholsyndrom. Fallbericht über 2 Geschwister
Münch. med. Wschr. 117, 1731 (1975)

34. RIEGER, R. und MICHAELIS, A.: Chromosomenmutationen
Jena:Fischer 1967

35. RIEGER,R., MICHAELIS, A., SCHUBERT, I., DÖBEL, P. and JANK, H.-W.: Non-random intrachromosomal distribution of chromatid aberrations induced by X-rays, alkylating agents and ethanol in Vicia faba
Mutat. Res. 27, 69-79 (1975)

36. SANDOR, ST.: The influence of aethyl-alcohol on the chick embryo
Rev. roum. Embryol. Cytol., Sér. Embryol 5, 51 (1968)

37. SANDOR, ST.: The influence of aethyl-alcohol on the development of the chick embryo II
Rev. roum. Embryol. Cytol., Sér. Embryol. 5, 167 (1968)

38. SANDOR, ST. and AMELS, D.: The action of aethanol on the prenatal development of albino rats
Rev. roum. Embryol. Cytol., Sér. Embryol. 8, 1o5 (1971)

39. SAULE, H.: Fetales Alkoholsyndrom
Klin. Pädiat. 186, 452 (1974)

4o. SCHEPPE, K.J.: Alkohol-Embryopathie. Zur Differentialdiagnose prä- und postnatal retardierter Kinder
Tägliche Praxis 18, 693-7o4 (1977)

41. SEABRIGHT, M.: A rapid banding technique for human chromosomes
Lancet 2, 971-972 (1971)

42. SMITH, D.W., JONES, K.L. and HANSON, J.W.: Perspectives on the cause and frequency of the fetal alcohol syndrome
Ann. NY Acad. Sci. Vol. 273, 138-139 (1976)

43. ZSOLT, H., GRANEK, I.A. and MACKENZIE, D.W.R.: Genetic damage induced by ethyl alcohol in Aspergillus nidulans
Mut. Res. 48, 51-74 (1977)

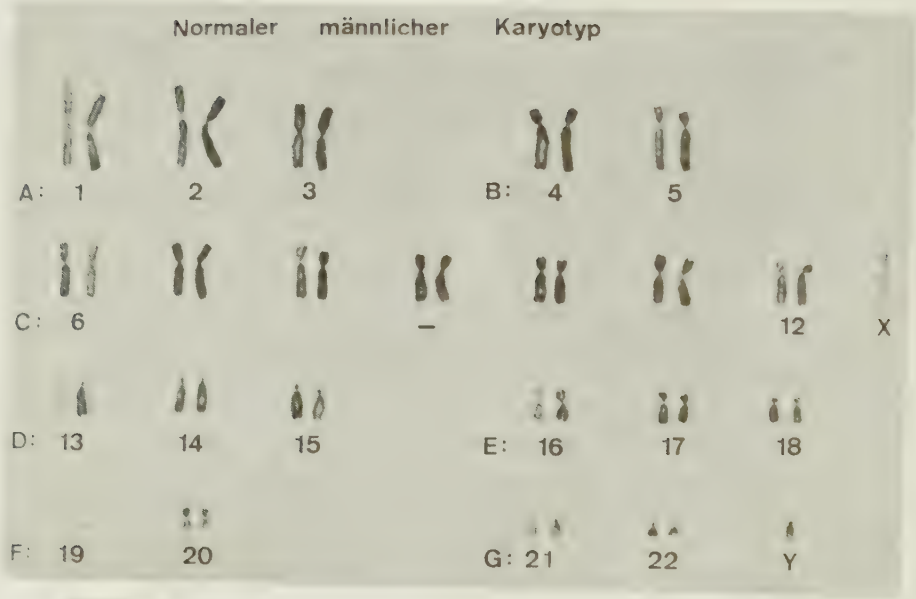
Normaler männlicher Karyotyp
A: 1 2 3
B: 4 5
C: 6
12 X
D: 13 14 15
E: 16 17 18
F: 19 20
G: 21 22 Y

ABB. 1

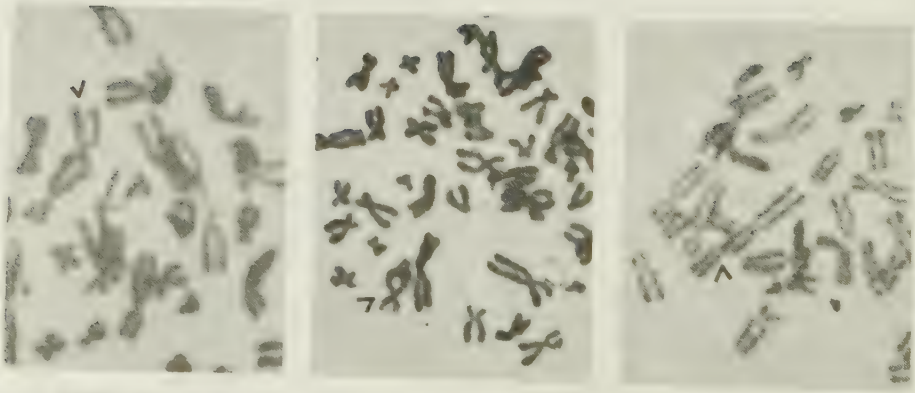

ABB. 2

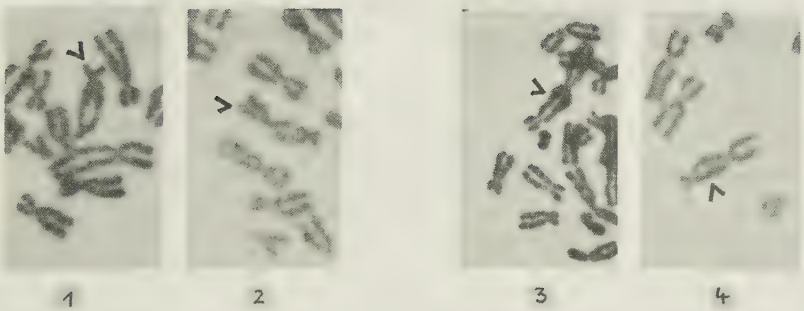


ABB. 3 Dizentr. Chromosomen
1 u. 2 = Typ IIa
3 u. 4 = Typ IIb

TAB. 1
Untersuchte Gruppe der 2o Kinder mit Alkohol-Embryopathie aus dem Kollektiv der Universitäts-Kinderklinik Tübingen.

| Fall-Nr. | Geschlecht | Name | geboren | klin. Schweregrad |
|---|---|---|---|---|
| 13-76 | m | B.M. | 14.o7.75 | II |
| 14-76 | m | K.A. | 23.o5.75 | I |
| 17-76 | m | H.R. | | |
| 23-76 | w | R.T. | o2.12.75 | II |
| 24-76 | w | S.P. | o3.12.73 | I |
| 42-76 | m | H.W. | o1.1o.73 | III |
| 43-76 | w | H.M. | o7.12.69 | I |
| 46-76 | w | G.H. | 16.o6.7o | II |
| 48-76 | m | C.J. | 12.o4.68 | I |
| 49-76 | m | C.R. | 21.12.7o | II |
| 5o-76 | w | S.S. | 21.o3.71 | II |
| 52-76 | w | S.R. | o9.o4.68 | I |
| 54-76 | w | S.A. | 25.o2.66 | I |
| 58-76 | w | F.C. | 25.1o.73 | |
| 59-76 | w | F.M. | 21.11.72 | |
| 6o-76 | m | K.K. | 21.o2.73 | III |
| 62-76 | w | D.H. | 14.1o.75 | II |
| 63-76 | w | J.C. | 16.o5.73 | I |
| 64-76 | w | G.M. | 17.o5.76 | |
| 68-76 | m | N.M. | 17.o5.76 | III |

TAB. 2 CHROMOSOMALE ABERRATIONEN BEI 20 KINDERN MIT ALKOHOL-EMBRYOPATHIE

| Foll-Nr. | Zahl der analysierten Mitosen | Karyotyp | Chromatidentyp-Aberrationen absolute Zahl | G total% | B total% | E total% | D total% | Chromosomentyp-Aberrationen absolute Zahl | DC total% | F total % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13-76 | 1o5 | 46,XY | 3 | - | 2 1,9 | - | 1 o,9 | 2 | 2 1,9 | - |
| 14-76 | 1o3 | 46,XY | 5 | 4 3,9 | 1 1,o | - | - | - | - | - |
| 17-76 | 139 | 46,XY | 3 | 1 o,7 | 2 1,4 | - | - | 7 | 7 5,o | - |
| 23-76 | 1o2 | 46,XX | 2 | 2 2,o | - | - | - | 6 | 6 5,9 | - |
| 24-76 | 1o3 | 46,XX | 1 | 1 1,o | - | - | - | 7 | 7 6,8 | - |
| 42-76 | 125 | 46,XY | 3 | 1 o,8 | 2 1,6 | - | - | 1 | 1 o,8 | - |
| 43-76 | 1o3 | 46,XX | 2 | 2 1,9 | - | - | - | 1 | 1 1,o | - |
| 46-76 | 1o1 | 46,XX | 3 | 1 1,o | 2 2,o | - | - | - | - | - |
| 48-76 | 1oo | 46,XY | 1 | 1 1,o | - | - | - | - | - | - |
| 49-76 | 1o1 | 46,XY | 1 | - | 1 1,o | - | - | - | - | - |
| 5o-76 | 1oo | 46,XX | 1 | - | - | 1 1,o | - | 1 | 1 1,o | - |
| 52-76 | 1o1 | 46,XX | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 54-76 | 1o1 | 46,XX | 2 | 2 2,o | - | - | - | - | - | - |
| 58-76 | 1o1 | 46,XX | 2 | 2 2,o | - | - | - | 1 | 1 1,o | - |
| 59-76 | 1o1 | 46,XX | 3 | 2 2,o | 1 1,o | - | - | - | - | - |
| 6o-76 | 1o7 | 46,XY | 4 | 1 o,9 | 3 2,8 | - | - | - | - | - |
| 62-76 | 1oo | 46,XX | - | - | - | - | - | 1 | 1 1,o | - |
| 63-76 | 1o5 | 46,XX | 4 | 4 3,8 | - | - | - | 7 | 7 6,7 | - |
| 64-76 | 1o1 | 46,XX | 6 | 4 4,o | 2 2,o | - | - | 4 | 2 2,o | 2 2,o |
| 68-76 | 1oo | 46,XY | 2 | 1 1,o | 1 1,o | - | - | - | - | - |

G=Gap, B=Chromatidenbruch, E=Exchange, D=Deletion, DC=Dizentr. Chromosom, F=Azentr. Fragment

TAB. 3
Verteilung der DC vom Typ I, IIa und IIb bei den 11 cytogenetisch auffälligen Kindern mit Alkohol-Embryopathie

| Fall Nr. | Typ I | Typ II a | Typ II b | gesamt |
|---|---|---|---|---|
| 13-76 | - | - | 1 | 1 |
| 17-76 | - | 3 | 4 | 7 |
| 23-76 | - | 1 | 5 | 6 |
| 24-76 | 1 | 4 | 2 | 7 |
| 42-76 | - | 1 | - | 1 |
| 43-76 | - | 1 | - | 1 |
| 5o-76 | - | - | 1 | 1 |
| 58-76 | - | - | 1 | 1 |
| 62-76 | 1 | - | - | 1 |
| 63-76 | - | 2 | 5 | 7 |
| 64-76 | - | 1 | - | 1 |
| gesamt | 2 | 13 | 19 | 34 |

Herrn Professor Dr. H. A. Hirsch, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes im Chromosomenlabor der Klinik.

Herr Dr. K. Hayashi führte mich in die Grundlagen der Zytogenetik ein und stand mir bei der Entstehung der Arbeit in aufopferungsvoller Weise zur Seite.
Ihm möchte ich für seine stete Bereitschaft und Geduld ganz herzlich danken.

Für die bereitwillige Überlassung von Befunden bin ich Herrn Dr. F. Majewski zu Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei Frl. Luft für die Unterstützung bei der Auswertung von Teilergebnissen bedanken.

# L e b e n s l a u f

Am 1.6.1947 wurde ich, Hubert Gomer, als Sohn des Wilhelm Gomer, Zahnarzt, und der Ehefrau Änne, geb. Tomasetti, in Karlsruhe geboren.
Nach Besuch der Grundschule in meinem Heimatort Kleinsteinbach b. Karlsruhe, des Gymnasiums in Karlsruhe-Durlach und der Waldorfschule in Pforzheim, legte ich die Reifeprüfung vor der Prüfungskommission des Oberschulamtes Nordbaden am 11.7.1967 ab.
Nach abgeleistetem 1 1/2jährigem Grundwehrdienst begann ich im Sommersemester 69 das Studium der Human-Medizin an der Universität München. Im Wintersemester 72/73 setzte ich den klinischen Teil des Studiums an der Universität Tübingen fort, wo ich am 2.1.76 das medizinische Staatsexamen absolvierte.
Als Medizinalassistent war ich vom Februar 77 bis Februar 78 an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, der Medizinischen Klinik Tübingen und am Kreiskrankenhaus Hechingen tätig.
Zu Beginn der MA-Zeit an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen begann ich mit der intensiven Arbeit für diese Dissertation. Seit Mai 1977 bin ich als Assistenzarzt auf der gyn.-gebh. Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen tätig.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321